

AUS DER NEURO-PSYCHIATRISCHEN KLINIK DER

JOHANNES GUTENBERG UNIVERSITÄT MAINZ

EEG UND PROGNOSE DER
MULTIPLEN SKLEROSE

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

P e t e r S c h w a r z
aus Kusel

Mainz

1976



AUS DER NEURO-PSYCHIATRISCHEN KLINIK DER
JOHANNES GUTENBERG UNIVERSITÄT MAINZ

E E G U N D P R O G N O S E D E R
M U L T I P L E N S K L E R O S E

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

P e t e r S c h w a r z
aus Kusel

Mainz

1976

Fachbereichsdekan : Prof. Dr. med. E. Straub
Referent : Prof. Dr. med. H. Rieger
Korreferent : Prof. Dr. med. U.H. Peters



INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung und Problemstellung	Seite	4
II.	Material	"	7
III.	Methode	"	7
IV.	Ergebnisse	"	20
V.	Diskussion	"	38
	1. Zum Material	"	38
	2. Zur Methode	"	39
	3. Zu den Ergebnissen	"	40
VI.	Zusammenfassung	"	43
VII.	Literaturverzeichnis	"	44

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Das Elektroenzephalogramm (EEG) spielt in der Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS) keine besondere Rolle, da spezifische Anomalien, die die Diagnose sichern würden, nicht zu erwarten sind. Dennoch werden von den meisten Patienten initial oder im weiteren Krankheitsverlauf Hirnstrombilder abgeleitet, um andersartige cerebrale Erkrankungen, insbesondere raumfordernde Prozesse auszuschließen. Nach durch klinische Beobachtung und paraklinische Methoden gesicherter Diagnose erhebt sich die Frage, ob dem Elektroenzephalogramm im Rahmen dieser Erkrankung eine Bedeutung beizumessen ist. Insbesondere sind abnorme EEG-Befunde von zahlreichen Autoren, wenn auch in wechselnder Häufigkeit, berichtet worden (Tabelle 1, Seite 5).

Das abnorme Elektroenzephalogramm bei Multipler Sklerose wurde in Beziehung gesetzt zu :

- der Lokalisation hirnnorganischer Ausfälle
- der Akuität des erreichten Krankheitsstadiums
- der Langzeitprognose.

Während zu Lokalisationsfragen oder zum EEG im akuten Schub, bzw. im Intervall zwischen Remission und nächstem Schub umfangreiche, wenn auch wenig konkordante Untersuchungen vorliegen, ist die mögliche prognostische Bedeutung des Elektroenzephalogrammes bisher wenig beachtet worden. RIEGER, KUGLER u. ANGSTWURM (1970) untersuchten Beziehungen zwischen EEG-Befunden, klinischen Erscheinungen und Verlaufsform der Multiplen Sklerose. Dabei schien sich zu ergeben, daß ein einmal abgeleitetes abnormes EEG häufiger einen prognostisch ungünstigen Verlauf erwarten läßt als ein normales. So wurde in der Gruppe der Patienten mit abnormen EEG-Befunden eine Häufung der bösartigen Verlaufsformen und der Todesfälle gefunden. Die mittlere Überlebenszeit ab Krankheitsbeginn lag bei den Patienten mit abnormem EEG-Befund bei 10 Jahren und 4 Monaten, während sie in der Gruppe der normalen

Tabelle 1: Darstellung der beobachteten Häufigkeit abnormer EEG-Befunde bei der Multiplen Sklerose.

<u>Autoren</u>	<u>Abnorme EEG-Befunde bei</u>		<u>Fallzahl</u>
ANGELERI u. MIRONI	(1959)	53 %	153
ASHWORTH u. EMERY	(1963)	26 %	171
FREEMAN u. COHN	(1945)	17 %	6
FUGLSANG-FREDERIKSEN u. THYGESEN	(1951)	80 %	64
FUNKHOUSER u. NAGLER	(1959)	55 %	192
HOEFER u. GUTTMAN	(1944)	44 %	107
JASPER et al.	(1950)	53 %	47
MEIER-EWERT	(1963)	40 %	192
RIEGER et al.	(1970)	29 %	179
SPUNDA	(1963)	46 %	189
STRAUSS et al.	(1952)	6 %	70
WENDLAND	(1960)	40 %	100
ZEIFERT	(1948)	62 %	34
LENS	(1963)	49 %	217
DURCHSCHNITT :	43 % (gewogenes Mittel)		

EEG-Befunde 20 Jahre, 9 Monate betrug.

Von den Arbeiten anderer Autoren läßt lediglich die Mitteilung von BAERTSCHI-ROCHAIX u. BUCHS eine prognostische Interpretation zu. Hier wurden die abnormen EEG-Befunde und die Grenzbefunde im zweiten und folgenden Schub sowie bei den chronisch-progressiven Verläufen beobachtet, während stationäre Fälle und Remissionen den höchsten Prozentsatz an normalen EEG-Befunden zeigten.

Da RIEGER et al. ihre Arbeit allgemein an der Bedeutung des abnormen EEG beim Multiple-Sklerose-Kranken orientierten und ihre prognostischen Hinweise sich auf eine relativ geringe Zahl pathologischer Elektroenzephalogramme stützten, erschien eine gezielte Überprüfung ihrer Ergebnisse, möglichst an einem größeren Patientengut sinnvoll. Es soll darum hier versucht werden zu klären, ob die Beobachtung eines abnormen Elektroenzephalogrammes bei gesicherter Multipler Sklerose in späteren Jahren mit einem ungünstigeren Verlauf einhergeht, als er bei vergleichbaren Kranken mit konstant normalem EEG zu beobachten ist.

In klinischen Untersuchungen ist der Versuch gemacht worden, die bei Erkrankungsbeginn auftretenden Symptome zur Prognosestellung auszunutzen und schubweise von chronisch-progressiven Formen abzugrenzen, oder gar benigne Verläufe vorauszusagen (Mc ALPINE, GLATZEL u. LUNGERSHAUSEN, POECK u. MARKUS).

Es ist nun zu prüfen, ob das Elektroenzephalogramm eine weitere Information dieser Art liefern kann.

II. MATERIAL

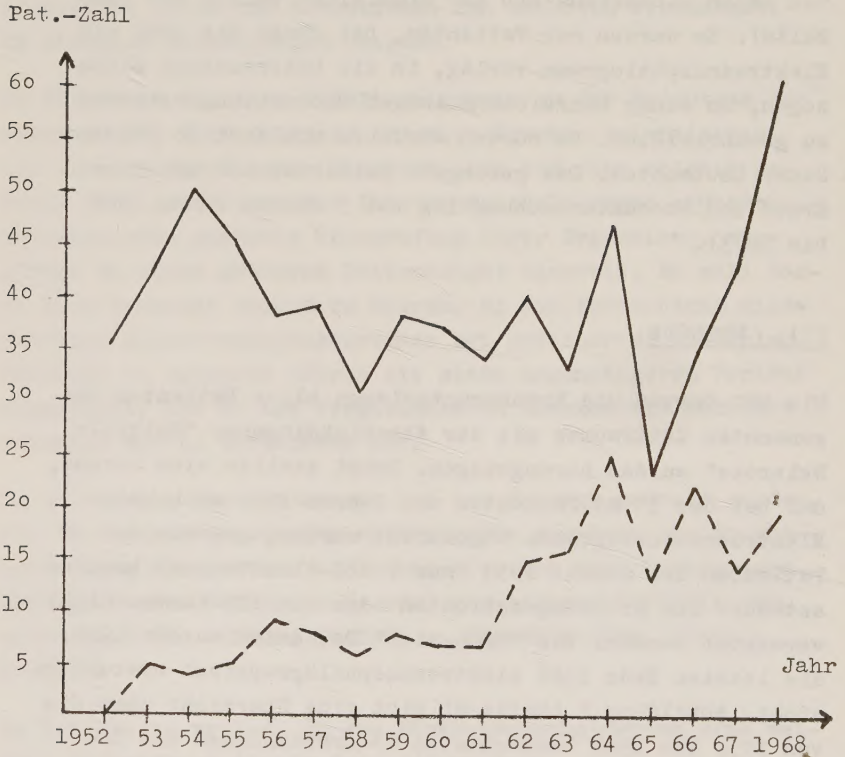
Es wurden alle Patienten erfaßt, die seit der Einführung der Elektroenzephalographie in der Mainzer Klinik (1952) in der Neuro-Psychiatrischen Klinik unter der Diagnose "Multiple Sklerose" behandelt wurden. Es waren 660 Fälle. Von diesen konnten jedoch nur diejenigen verwendet werden, von denen mindestens ein EEG abgeleitet worden war (185 Fälle). Es wurden nur Patienten, bei denen bis 1968 ein Elektroenzephalogramm vorlag, in die Untersuchung einbezogen, um einen hinreichend langen Beobachtungszeitraum zu gewährleisten. Es wurden Verläufe von fast 20 Jahren Dauer beobachtet. Das geringste Zeitintervall zwischen Erst- und Nachuntersuchung lag bei 5 Jahren (Ende 1968 bis 1973).

III. METHODE

Die EEG-Kurven und Krankenunterlagen aller Patienten des genannten Zeitraumes mit der Abschlußdiagnose "Multiple Sklerose" wurden herangezogen. Dabei stellte sich heraus, daß bei den 35 MS-Patienten des Jahres 1952 noch keine Elektroenzephalogramme abgeleitet wurden, und von den 42 Patienten des Jahres 1953 (nur 5 EEG-Ableitungen) konnten entweder die Krankengeschichten oder die EEG-Kurven nicht verwertet werden. Die "frühesten" Patienten wurden 1954, die letzten Ende 1968 elektroenzephalographisch erstuntersucht. Abbildung 1 (Seite 8) gibt eine Übersicht über die von 1952 bis 1968 beobachteten MS-Erkrankungen und die (zunehmende) Häufigkeit von EEG-Ableitungen.

Die EEG-Registrierung erfolgte unter Routinebedingungen in den bekannten, von JUNG angegebenen Elektrodenpositionen in mono- und bipolarer Ableitung zunächst auf 8-Kanal-, später auf 12-Kanalschreibern der Firma Schwarzer. Während der unipolaren Ableitung wurde eine Hyperventilationsbelastung durchgeführt.

Abbildung 1: Gesamtzahl der MS-Patienten der Neuro-Psychiatrischen Klinik von 1952 - 1968 (obere, durchgezogene Kurve) und (zunehmende) Häufigkeit von EEG-Ableitungen (untere, unterbrochene Kurve).



Insgesamt 145 EEG-Kurven von Patienten, deren Krankengeschichte vorhanden war, wurden erneut durchgesehen und in die drei Kategorien:

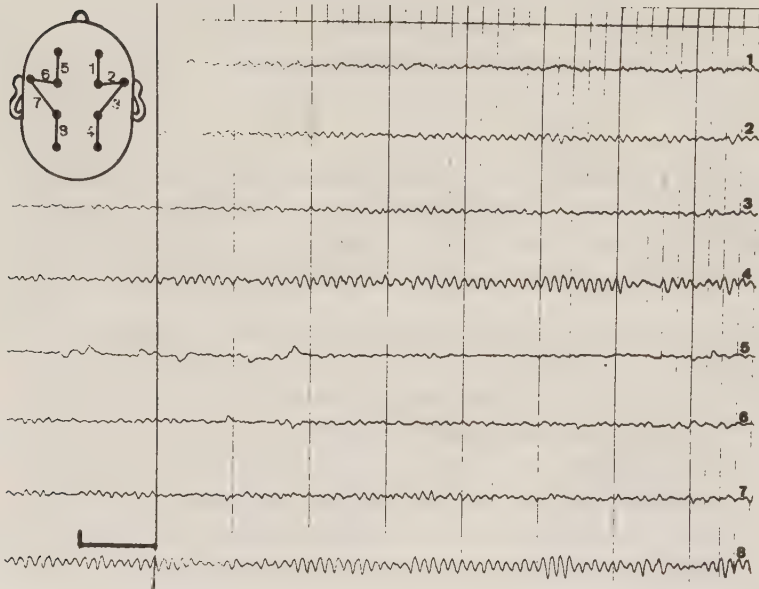
1. EEG im Normbereich
2. Grenzbefund
3. Pathologisches EEG

eingeteilt.

Alle Kurven wurden erneut unter den gleichen Gesichtspunkten vom gleichen Untersucher beurteilt. Dies schließt unterschiedliche Bewertungen einer Vielzahl von Auswertenden von 1954-1968 aus und führt zu objektiveren Ergebnissen.

Die Kriterien, nach denen ein Elektroenzephalogramm als normal oder pathologisch beurteilt wurde, entsprechen den in der klinischen Elektroenzephalographie üblichen, wie sie in Lehrbüchern (CHRISTIAN, KUGLER) dargestellt sind und auch von RIEGER et al. angewandt wurden. Die physiologische Variabilität des Elektroenzephalogrammes in Abhängigkeit vom Lebensalter und von konstitutionellen Faktoren, sowie das Ausmaß von Labilitätszeichen in Hyperventilation können bisweilen Schwierigkeiten der Einordnung bedingen. Über die Entscheidung zwischen "normal" und "pathologisch" ist erfahrungsgemäß unter geübten Auswertern in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Einigkeit zu erzielen. Schwieriger ist die Zuordnung von Grenzbefunden, die in der Literatur teils dem Normbereich, teils dem pathologischen EEG zugeordnet werden. Daraus haben sich erhebliche Divergenzen in den Häufigkeitsangaben des abnormen Elektroenzephalogrammes bei der Multiplen Sklerose ergeben. Es wurden darum die "Grenzbefunde" als eigene, zwischen eindeutig "normal" und eindeutig "pathologisch" angesiedelte Gruppe beibehalten und für die Annahme eines pathologischen Elektroenzephalogrammes besonders strenge Maßstäbe angelegt, wobei wir in der Häufigkeit des als abnorm angesehenen EEG (bei der Multiplen Sklerose) mit 18 % an der unteren Grenze der in der Literatur vorzufindenden Häufigkeiten liegen (Tabelle 1, Seite 5).

Abbildung 2: Beispiel eines normalen Elektroenzephalogrammes.

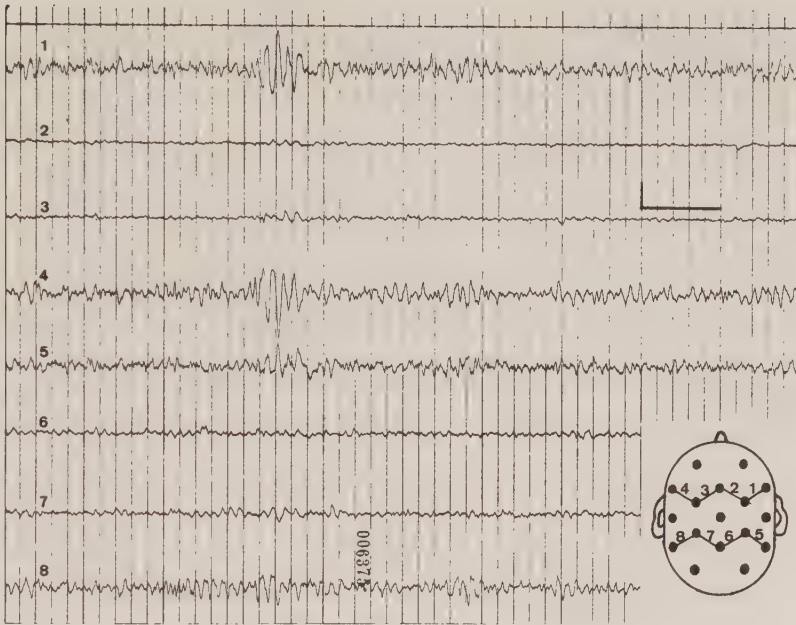


Legende Abb. 2:

Heinz J., 47 Jahre, EEG 438/65, bipolare Längsreihe.

Das EEG entspricht einem Normalbefund vom Alphanatyp mit symmetrischer, räumlich gut gegliederter Grundtätigkeit und einer Frequenz um 9 c/s. Elektrodenposition und Schaltung sind aus dem abgebildeten Schema ersichtlich. Eichsignal in dieser und den folgenden EEG-Abbildungen: 1 sec/50 uV.

Abbildung 3: Beispiel eines Grenzbefundes.

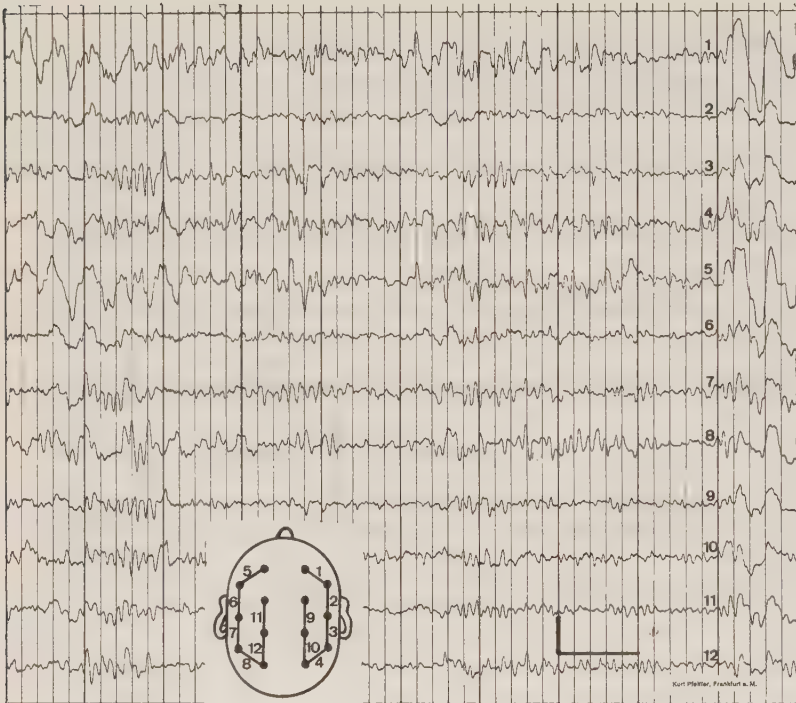


Legende Abb. 3:

Magdalene N., 41 Jahre, EEG 746/61, bipolare Querreihe.

Die Kurve ist der Gruppe der "Grenzbefunde" entnommen. Es findet sich eine unregelmäßige, stark frequenzlabile Grundtätigkeit, die von bilateralen, in den vorderen Ableitungen betonten überhöhten Thetagruppen überlagert wird (Zeile 1 und 4).

Abbildung 4: 1. Beispiel eines pathologischen Elektro-
enzephalogrammes.

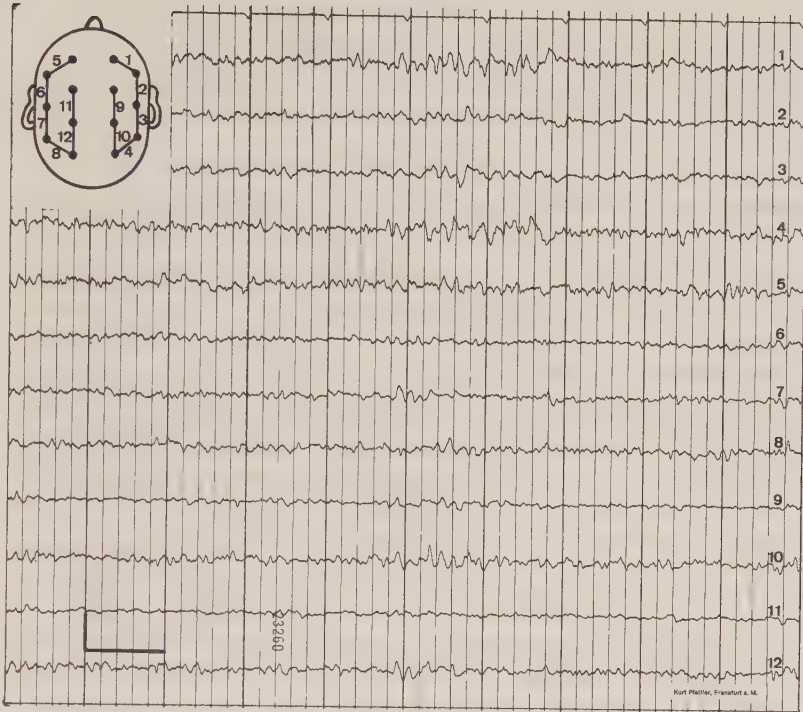


Legende Abb. 4:

Willi W., 44 Jahre, EEG 280531/72, temporale Längsreihe,
Hyperventilation, 3 Min/40 sec.

Pathologisches EEG mit bilateralen Anomalien. Unregelmäßige,
frequenzlabile Grundtätigkeit um 10-12 c/s, symmetrisch.
Diffus eingestreut Thetaaktivität, bilaterale Deltawellen,
teils gruppiert, mit deutlicher frontaler Betonung. Ein-
zelne steile Formen.

Abbildung 5: 2. Beispiel eines pathologischen Elektroenzephalogrammes.

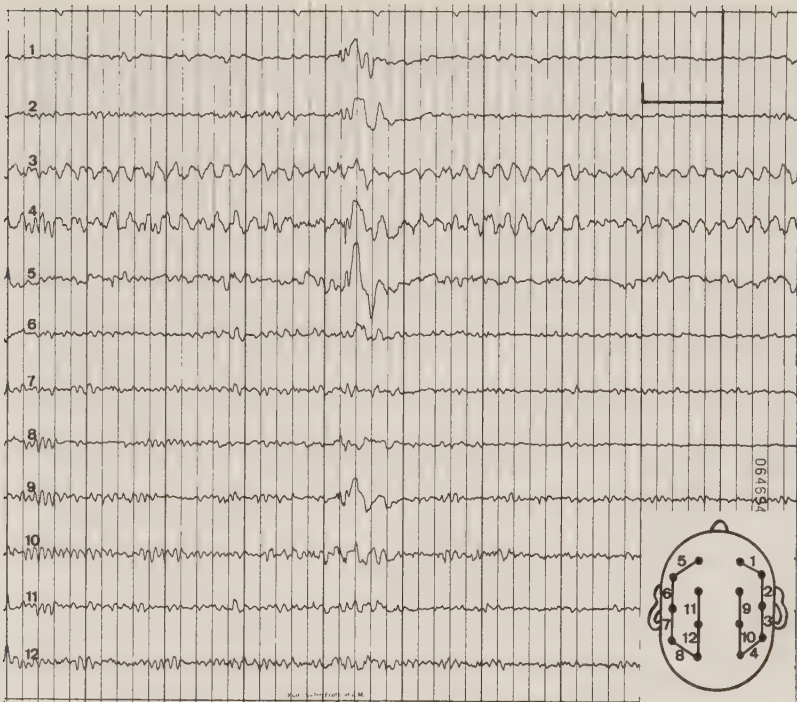


Legende Abb. 5:

Eicke L., 41 Jahre, EEG 310423/72, temporale Längsreihe.

Seitenbetonte Anomalien, nach 40 sec. Hyperventilation. Stark frequenzlabile, räumlich wenig gegliederte Grundtätigkeit. Unregelmäßige Theta-/Delta-Aktivität, angedeutet gruppiert, über der rechten Hemisphäre.

Abbildung 6: 3. Beispiel eines pathologischen Elektroenzephalogrammes.



Legende Abb. 6:

Edith B., 32 Jahre, EEG 390910/72, temporale Längsreihe.

Lokalisierte 5 c/s - Tätigkeit rechts temporal hinten, neben diffusen bilateralen langsamen Wellen. Die Grundtätigkeit ist über den paramedianen Ableitungen (Zeile 9-12) besser erhalten als über den temporalen und wird rechtsseitig (Zeile 3 u. 4) von einer fast kontinuierlichen, regelmäßigen Thetaaktivität überlagert. Konstanter Befund bei mehrfach wiederholten Ableitungen, kein technisch bedingtes Artefakt. Neben den Herdzeichen ist eine rechts diffuse, links frontale langsame Welle mit steilem Anstieg erkennbar.

Um den möglichen Altersfaktor auszuschalten, wurde zur Beurteilung und zum Vergleich des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit normalen und pathologischen EEG-Befunden ein Paarvergleich angestellt:

Dem Patienten mit abnormem EEG wird ein Paarling mit normalem EEG zugeordnet, der im gleichen Jahr ein EEG erhielt. Das Alter der beiden differierte nicht mehr als fünf Jahre.

Um die zu erwartende geringe Anzahl der Paarlinge zu erhöhen - es standen nur 26 abnorme EEG-Befunde zur Verfügung, und diese Zahl würde sich noch reduzieren - haben wir uns dazu entschlossen, eine weitere Gruppe von Patienten mit normalen EEG-Befunden einerseits und Grenzbefunden andererseits zusammenzustellen. Dies schien uns gerechtfertigt, da Grenzbefunde mit unspezifischen Auffälligkeiten recht häufig sind und auch ihre Bedeutung für die Prognose der Multiplen Sklerose geklärt werden sollte. Somit waren nochmals 46 Paare maximal möglich, diese Zahl verringerte sich aber durch die im Teil IV (Seite 21) erwähnten Schwierigkeiten auf 30 Paare.

Außerdem wurde der Krankheitsbeginn, soweit er sich aus der Anamnese eruieren ließ, festgelegt, damit auch untersucht werden kann, wie sich die Erkrankungsdauer auf den Verlauf (die Prognose) der Multiplen Sklerose bei normalem EEG, beim Grenzbefund und bei pathologischem EEG auswirkt. Auch kann gegebenenfalls ein zweiter Paarvergleich als Funktion der Krankheitsdauer angestellt werden.

Von jedem Patienten wurde nach dem Studium des Krankenblattes ein Stammbblatt angelegt (Beispiel auf Seite 16), auf dem die bei der Aufnahme bestehenden Beschwerden und die Untersuchungsbefunde, auch die Therapie, aufgeführt wurden. Außerdem wurden der Gesundheitszustand bei der Entlassung (Besserung, unverändert, Verschlechterung gegenüber Aufnahme) und die offensichtliche Verlaufsform der Erkrankung (chronisch-progredient, schubförmig mit Voll-Remission, schubförmig mit wenig Remission) dokumentiert.

Patienten-Stamtblatt

Name,										Vorname										Alter				
Geb.Datum					Fam.St.					Klinikaufenthalt vom										bis				
Wohnort,					Straße										Haus-Nr.									
Hausarzt, Anschrift																								

0 = nein
1 = ja
9 = fehlende Angabe

A). Erkrankungsdauer in Monaten

☐ 20

B). Gesundheitszustand bei Klinikaufnahme (analog Fragebog.)

Geringe Beschwerden,(2).....

☐ 27

Deutliche Beschwerden(3).....

Schwere Behinderung, Beschäftigung möglich(4).....

Ständig bettlägerig und pflegebedürftig(5).....

C). Untersuchungsbefund bei Klinikaufnahme:

Unklares Sehen ☐

Doppeltsehen ☐

28 ☐ 29

Gleichgew.stör. ☐

Sprachstörungen ☐

30 ☐ 31

Zitterigkeit ☐

Taubheitsgef.d.Haut ☐

32 ☐ 33

Kraftlosigkeit ☐

andere Gefühlsstör. ☐

34 ☐ 35

Lähmungen in Armen ☐

Schwierigk.b.Entleerung ☐

36 ☐ 37

und Beinen ☐

v.Blase od. Darm ☐

D). Liquor-Befund:

Zellzahl im Normbereich (1)

" erhöht (2)

" stark erhöht (3)

.....

☐ 38

E). EEG - Befund :

Im Bereich der Norm (1)

EEG-Nr.:

Grenzbefund (2)

Patholog. Befund (3)

.....

☐ 39

F). Liegen Zweiterkrankungen vor ?

ja (1), nein (0)

Wenn ja, welche ?

☐ 40

G). Welche Therapie ?

.....

Therapie-Erfolg : ja (1), nein (0)

☐ 41

H). Gesundheitszustand bei Entlassung :

Schlechter (als b.Aufn.) (0)

Unverändert (1)

Besser (2)

Viel besser (3)

☐ 42

I). Verlaufsform der Krankheit :

Chronisch-progredient (0)

Schubförmig mit Voll-Remission (2)

Schubförmig mit wenig Remission (2)

☐ 43

Weitere Klinikaufenthalte bekannt? ja (1), nein (0)

Wenn ja, wo und wann

☐ 44

Dann wurden diejenigen Patienten, die für einen Paarvergleich in Frage kamen, ausgesucht. Es wurden solche Kranke berücksichtigt, die in Alter und EEG-Ableitjahr weitgehend übereinstimmten. Zunächst sonderten wir die 26 Personen mit abnormem EEG aus und ordneten ihnen die entsprechenden Paarlänge mit normalem EEG-Befund zu. Ihnen wurde ein Fragebogen zugeschickt (Beispiel auf Seite 18), auf dem sie sich über ihre derzeitigen Beschwerden und ihren Gesundheitszustand allgemein äußern sollten.

In Anlehnung an LENS und Mc ALPINE et al. wurde dabei besonders auf den Grad der motorischen Beeinträchtigung und auf die vitalen Funktionen (Beweglichkeit, Sehvermögen, vegetative Funktionen, Arbeitsfähigkeit) Wert gelegt. Dazu wurde eingeteilt in fünf Gruppen:

1. Völlig gesund
2. Geringfügige Beschwerden, leichte Arbeit ist aber möglich, öffentliche Verkehrsmittel können benutzt werden
3. Deutliche Beschwerden
4. Ich bin schwer behindert und kann das Haus nicht ohne Hilfe verlassen, mich zu Hause aber etwas beschäftigen
5. Ich bin ständig bettlägerig und pflegebedürftig

Patienten, die infolge der Multiplen Sklerose inzwischen verstorben waren, was durch Korrespondenz mit dem Hausarzt in fast allen Fällen zu erfahren war, wurden eingeordnet unter Punkt

6. V e r s t o r b e n

Diesselbe Einteilung der Patienten wurde bei ihrer Krankenhausaufnahme aufgrund der anamnestischen Angaben und der Untersuchungsbefunde vorgenommen und in dem Stamblatt festgehalten. Bei dieser Erstuntersuchung kamen naturgemäß nur die Gruppen 2-5 in Frage.

Neuro-Psychiatrische Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. U. H. Peters

1500 MAINZ, den
Langenbeckstraße 1
Postfach 39 60
Telefon: (Kannzahl 0 61 31)
Sammelruf: 191 } Nebentelle
bei Durchwahl 19 } 22 90

Ihre Angaben unterliegen der ärztlichen
Schweigepflicht und werden nicht weiter-
gegeben.

Diese Spalte
nicht beschriftet

A. Waren Sie nach Ihrem Aufenthalt in der hiesigen
Klinik noch in anderen Krankenhäusern zur
Behandlung?

Wenn ja, wo, wann und weswegen?

.....

☐ ja ☐ nein

☐ 1
☐ ☐ ☐ 2-4
☐ 5

B. Wer ist jetzt Ihr behandelnder Arzt?

Anschrift:

C. Wie beurteilen Sie selbst Ihren Gesundheits-
zustand? (Bitte eines der 5 Kästchen an-
kreuzen).

Völlig gesund

☐ 1

Geringfügige Beschwerden, leichte Arbeit ist
aber möglich; öffentliche Verkehrsmittel
können benutzt werden

☐ 2

Deutliche Beschwerden

☐ 3

Ich bin schwer behindert und kann das Haus
nicht ohne Hilfe verlassen, mich zu Hause
aber etwas beschäftigen.....

☐ 4

Ich bin ständig bettlägerig und pflegebe-
dürftig.....

☐ 5

☐ 6

D. Sind andere Krankheiten hinzugetreten?

Wenn ja, welche?

Eines oder mehrere Kästchen ankreuzen:

☐ ja ☐ nein

☐ 7

Unklares Sehen.....
Gleichgewichtsstörungen.....
Zitterigkeit.....
Kraftlosigkeit.....
Lähmungen in Armen und
Beinen.....

Doppeltsehen.....
Sprachstörungen.....
Taubheitsgefühl
der Haut.....
oder andere Ge-
fäßstörungen...
Schwierigkeiten
bei der Entlee-
rung von Blase....
oder Da m.....

8 ☐ ☐ 9
10 ☐ ☐ 11
12 ☐ ☐ 13
14 ☐ ☐ 15
16 ☐ ☐ 17

Andere Beschwerden? Welche.....
.....

☐ 18

E. Wären Sie ggf. bereit zu einer kostenlosen Nach-
untersuchung?.....

(Kosten für Fahrt und Verdienstausschlag
können wir allerdings nicht über-
nehmen)

☐ ja ☐ nein

☐ 19

0 = nein
1 = ja
9 = fehlende
Angabe

Außerdem wird in dem Fragebogen nach den körperlichen Behinderungen und Ausfallerscheinungen im einzelnen gefragt, wobei auch diese bei der Erstuntersuchung im Stammblatt angegeben sind. Somit läßt sich zwischen Gesundheitszustand und Grad der Behinderung bei Erstuntersuchung und jetziger Erfassung ein Vergleich anstellen.

Bei fast allen Patienten ergab sich, nicht zuletzt aufgrund der Angabe weiterer Krankenhausaufenthalte (z.B. MS-Klinik...) eine Bestätigung der Diagnose. Patienten, bei denen die Diagnose "Multiple Sklerose" sich als falsch erwies oder andersartige Erkrankungen die EEG-Anomalien erklärten, wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen (6 Patienten).

Nach den gleichen Auswahlkriterien wurde mit der Gruppe der EEG-Grenzbefunde verfahren. Aus dem verbleibenden Rest der EEG-Normalbefunde wurde eine entsprechende Anzahl von Patienten mit diesen zusammen angeschrieben.

Das Patienten-Stammblatt und der Fragebogen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation so erstellt, daß sich statistische Vergleiche ziehen lassen.

Statistische Auswertung:

Bei Kontingenztafeln wurde der exakte Fisher-Test im Falle von Vierfeldertafeln mit einem Umfang von $N \leq 60$ angewandt, sonst der χ^2 -Test.

Ferner wurde zur gleichzeitigen Berücksichtigung von Alters- und EEG-Einflüssen eine doppelte Varianzanalyse durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

Von den 660 Multiple-Sklerose-Patienten der Jahrgänge 1952 bis 1968 liegen uns 145 verwertbare EEG-Originalkurven vor. Abgeleitet wurden in diesem Zeitraum insgesamt 183 Elektroenzephalogramme ^{x)}. Bei fast allen Patienten konnte durch den weiteren Verlauf (viele waren mehrmals in der hiesigen oder in einer anderen Klinik) die Diagnose als gesichert angesehen werden.

Die Verteilung der 145 EEG-Befunde auf die drei Kategorien: Normales EEG (1), Grenzbefund (2), pathologisches EEG (3) war folgende:

Normales EEG	-	73 Patienten (50%)
Grenzbefund	-	46 Patienten (32%)
Pathologisches EEG	-	26 Patienten (18%)

Wie auch schon RIEGER et al. und RUTHNER erhielten wir, im Gegensatz zu anderen Autoren (Tabelle 1, Seite 5) einen relativ niedrigen Prozentsatz in der Gruppe abnormer EEG-Befunde: 18 %. Wie bereits erwähnt, liegt dies vermutlich an der Strenge unserer Bewertungskriterien.

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung der 145 EEG-Befunde in den drei Gruppen. In Klammern die Zahlen der im Paarvergleich verwendeten Patienten.

	Normales EEG	Grenzbefund	Patholog.EEG	Summe
Männer	38 (24)	15 (13)	11 (9)	64 (46)
Frauen	35 (24)	31 (17)	15 (9)	81 (50)
Summe	73 (48)	46 (30)	26 (18)	145(96)

x) Die Differenz kommt durch archivbedingte Vernichtung unauffälliger Kurven aus älteren Jahrgängen sowie durch Einfachzählung von Mehrfachableitungen zustande.

Die Frauen sind in der Gruppe der Grenzbefunde etwas stärker vertreten. Da sich bei den folgenden Prüfungen keine Geschlechtsunterschiede nachweisen lassen, ist die Divergenz nicht als bedeutsam anzusehen.

Die mögliche Anzahl von 72 Paaren konnten wir erwartungsgemäß nicht erhalten, was durch die mit der Post durchzuführende Fragenbogenaktion einerseits und durch Aussonderung von Patienten, die wegen größerer Altersdifferenzen nicht zu Paaren zusammenzustellen waren andererseits bedingt war. Auch mußten vier Patienten, bei denen anfangs die Diagnose "Multiple Sklerose" unsicher war und die bei der jetzigen Erhebung völlig beschwerdefrei waren, unberücksichtigt bleiben.

Von den Fragebogen, die an die 26 Patienten mit pathologischem EEG-Befund ausgesandt wurden, kamen 18 mit verwertbaren Angaben zurück. In einigen Fällen konnten die Patienten erst nach Rückfragen bei dem damaligen Hausarzt ausfindig gemacht werden. Aus der größeren Anzahl der Patienten mit normalem EEG-Befund wurden die 18 Paarlinge zugeordnet.

Wir erhielten also 18 Patientenpaare, von denen einer ein EEG im Normbereich, der andere eines im Pathologischen bot. Die 18 Paarlinge mit normalem EEG hatten ein Durchschnittsalter von 37 1/2 Jahren und eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 3,8 Jahren, während die Paarlinge mit pathologischem EEG im Durchschnitt 36 Jahre alt waren, bei einer Krankheitsdauer von 2,4 Jahren im Mittel.

Wenn wir diese 18 Patientenpaare, bei denen der zeitliche Abstand zwischen Erst- und Nachuntersuchung (Ergebnisse des Fragebogens) im Durchschnitt bei 8 Jahren lag, daraufhin untersuchen, ob sich der Paarling mit abnormem EEG anders entwickelt hat als der Paarling mit normalem EEG, so ist jeweils der Gesundheitszustand bei der Erstuntersuchung dem jetzigen Beschwerdebild gegenüberzustellen. Aus der folgenden Tabelle ist zu ersehen, wie sich der allgemeine Gesundheitszustand der 18 Paare bei der Erstuntersuchung darstellte.

Tabelle 3: Gegenüberstellung des Gesundheitszustandes der 18 Patientenpaare bei der Erstuntersuchung.

	Normales EEG	Patholog. EEG
Geringe Beschwerden	3	3
Deutliche Beschwerden	11	13
Schwere Behinderung	4	2
Bettläg. u. pflegebedürftig	0	0
Summe	18	18

Bei der statistischen Prüfung (χ^2 -Test unter Zusammenfassung von je 2 Zeilen) ergibt sich kein relevanter Unterschied. Es ist somit keine Abhängigkeit zwischen der Schwere der Behinderung und dem EEG zur Zeit der Erstuntersuchung erkennbar.

Tabelle 4: Verteilung der 18 Patientenpaare nach verschiedenen langer Erkrankungsdauer z.Z. der EEG-Ableitung und nach Geschlecht.

	Normales EEG		Patholog. EEG	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Bis 1 Jahr	5	5	4	3
Bis 3 Jahre	0	0	3	5
Bis 5 Jahre	2	3	1	0
Über 5 Jahre	2	1	1	1
Summe	9	9	9	9

Auch ein spezifischer Einfluß der Krankheitsdauer oder des Geschlechts läßt sich zur Zeit der Ableitung nicht erkennen. Bei der Prüfung über den exakten Fisher-Test ergibt sich (Tabelle 4) bei Gegenüberstellung der Krankheitsdauer unter und über 3 Jahren keine Signifikanz ($p = 0,2$ nach Zusammenfassung von je zwei Zeilen und Spalten).

Sowohl in der Gruppe der Patienten mit normalem EEG als auch bei denen mit pathologischem EEG sind die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nicht länger als fünf Jahre erkrankt.

Wenn wir die Ergebnisse der Fragenbogenaktion auswerten, erhalten wir in:

Tabelle 5: den Gesundheitszustand der 18 Patientenpaare bei der Nachuntersuchung.

	Normales EEG	Patholog .EEG
Beschwerdefrei	1	5
Geringe Beschwerden	8	2
Deutliche Beschwerden	2	5
Schwere Behinderung	4	2
Bettläg.u.pflegebedürftig	1	3
V e r s t o r b e n	2	1
Summe	18	18

Die Prüfung über den χ^2 -Test ergibt keine signifikanten Beziehungen (2 Freiheitsgrade nach Zusammenfassung von je zwei Zeilen). Man kann somit global folgern, daß zum Zeit-

punkt der Nachuntersuchung (Fragebogen) die Multiple-Sklerose-Patienten mit pathologischem EEG keine nennenswert andere Entwicklung genommen haben als die Patienten der Kontrollgruppe. Allerdings erlaubt die Häufigkeitsverteilung in Tabelle 5 noch kein Urteil darüber, wie im Einzelfall die Entwicklung verlaufen ist. Tabelle 6 enthält entsprechende Daten.

Tabelle 6: Jetztiger Gesundheitszustand der 18 Patientenpaare gegenüber der Erstuntersuchung.

	Normales EEG			Patholog. EEG		
	Männ.	Frau.	Gesamt	Männ.	Frau.	Gesamt
Zustand verbessert	4	3	7	5	4	9
Z. gleichgeblieben	3	1	4	2	1	3
Z. verschlechtert	2	5	7	2	4	6
Summe	9	9	18	9	9	18

Es ist keine Geschlechtsdifferenz erkennbar, insbesondere jedoch keine stärkere Verschlechterung im Gesundheitszustand der Patienten mit pathologischem EEG gegenüber den Patienten mit normalem EEG-Befund. Etwa je ein Drittel der Patienten hat sich verschlechtert.

Es folgt in:

Tabelle 7: Der jetzige Gesundheitszustand der 18 Patientenpaare gegenüber der Erstuntersuchung, getrennt festgelegt für niedrige Krankheitsdauer (KHD) - bis 3 Jahre - und hohe KHD - über 3 Jahre.

Tabelle 7:

	Normales EEG		Patholog. EEG	
	Niedrige KHD	Hohe KHD	Niedrige KHD	Hohe KHD
Zustand verbessert	4	3	8	1
Z. gleichgeblieben	3	1	0	3
Z. verschlechtert	3	4	3	3
Summe	10	8	11	7

Auffällig ist, daß Besserungen bei niedriger Krankheitsdauer häufiger sind als bei hoher Krankheitsdauer, insbesondere in der Gruppe der Patienten mit pathologischem EEG. Die Beziehung ist trotz der geringen Patientenzahl für die Gruppe der pathologischen Elektroenzephalogramme auf der 5 %-Stufe signifikant (Fisher-Yates-Test für die nach Zusammenfassung von Zeile 2 und 3 resultierende Vierfeldertafel), während sich in der Gruppe des normalen EEG keine Abhängigkeiten sichern lassen.

Die Folgerung, daß bei niedriger Krankheitsdauer ein pathologisches Elektroenzephalogramm eher eine günstige Entwicklung anzeige, wäre allerdings voreilig - wenngleich vergleichbare Beobachtungen bei anderen Erkrankungen, z.B. auf dem Gebiet endogener Psychosen berichtet wurden (DASBERG u. ROBINSON, IGERT u. LAIRY).

Es ist eher anzunehmen, daß hier ein Selektionsfaktor wirksam wird, der nicht von der Versuchsanordnung ausgeschlossen wird: Bei niedriger Krankheitsdauer und pathologischem EEG besteht, in Übereinstimmung mit dem Schrifttum (SPUNDA, BAERTSCHI-ROCHAIX u. BUCHS, MEIER-EWERT), eine höhere Chance, akute Schübe bei schubweisen Verlaufsformen mit relativ

günstiger Fernprognose zu erfassen, während das normale EEG bei allen Formen der Multiplen Sklerose zu beobachten ist.

Tabelle 7a: Sie zeigt die 18 Patientenpaare aus Tabelle 7, aufgeteilt nach EEG-Gruppe, Alter z.Z. der Erstuntersuchung und Änderung des Gesundheitszustandes.

A l t e r	Normales EEG		Patholog. EEG		Summe
	< 35 J.	>35 J.	<35 J.	>35 J.	
Zustand verbessert	5	2	6	3	16
Z. gleichgeblieben	2	2	1	2	7
Z. verschlechtert	1	6	2	4	13
Summe	8	10	9	9	36

Der exakte Fisher-Test ergibt, nach Elimination der in ihrem Gesundheitszustand unverändert gebliebenen Patienten (Zeile 2) keinen Unterschied zwischen den EEG-Gruppen. Jedoch ist der Unterschied für die Altersgruppen - aufgeteilt in Patienten unter und über 35 Jahren - auf der 5 %-Stufe signifikant (Zusammenfassung der senkrechten Spalten 1+3 sowie 2+4).

Insgesamt läßt sich feststellen, daß die Ausgangshypothese, das pathologische EEG bei der Multiplen Sklerose beinhalte, eine grundsätzlich schlechtere Prognose, sich an unserem Material nicht bestätigen läßt und die bisherigen Ergebnisse eher dagegen sprechen. Allerdings sind die Patientenzahlen mit eindeutig pathologischem EEG gering, außerdem ist das mittlere Lebensalter unserer Patienten mit pathologischem EEG deutlich gegenüber der Gesamtpopulation MS-Kranker er-

niedrigt. Eine Ausweitung der Untersuchung auf die Gruppe der "Grenzbefunde" erscheint darum wünschenswert. Die Ergebnisse werden im folgenden dargestellt.

Wir haben hierzu die 46 Patienten angeschrieben, bei denen bei der Erstuntersuchung ein EEG im Grenzbereich gefunden wurde. Hier erhielten wir 30 verwertbare Fragebogen zurück, für die dann die restlichen Patienten mit normalem EEG-Befund als Paarlinge zugeordnet und angeschrieben wurden. Es konnten somit für weitere Untersuchungen nochmals 30 Paare zusammengestellt werden.

Die 30 Paarlinge mit normalem EEG hatten ein Durchschnittsalter von 42 Jahren, das der Patienten mit Grenzbefunds-EEG war 42,6 Jahre. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei den Paarlingen mit normalem EEG 4,5 Jahre, bei den Grenzbefunden 6,3 Jahre.

Damit liegen bei den Patienten dieses Paarvergleiches sowohl die Krankheitsdauer als auch das Alter bei der Erstuntersuchung (bzw. EEG-Ableitung) höher als bei der Gruppe der 18 Paare mit pathologischem EEG einerseits und normalem EEG andererseits.

In der folgenden Tabelle ist zu ersehen, wie der Gesundheitszustand der je 30 Patienten mit normalem und Grenzbefunds-EEG bei der Erstuntersuchung zu klassifizieren war.

Tabelle 8: Gesundheitszustand der 30 Paare bei der Erstuntersuchung.

	Normales EEG	Grenzbefund	Summe
Geringe Beschwerden	7	6	13
Deutliche Beschwerden	17	14	31
Schwere Behinderung	5	9	14
Bettläg.u.pflegebedürftig	1	1	2
Summe	30	30	

Es läßt sich aus Tabelle 8 keine Beziehung bei der statistischen Prüfung erkennen (exakter Fisher-Test nach Zusammenfassung von je 2 Zeilen). Es besteht somit kein Zusammenhang zwischen dem Grad der körperlichen Behinderung und dem EEG zur Zeit der Erstuntersuchung, was auch schon bei den 18 Patientenpaaren des vorherigen Paarvergleiches gefunden wurde.

In der folgenden Tabelle soll geprüft werden, ob die Erkrankungsdauer (in Jahren z.Z. der EEG-Ableitung) und das Geschlecht einen Einfluß auf das Ausmaß der körperlichen Behinderung erkennen lassen.

Tabelle 9: Erkrankungsdauer und Geschlecht der 30 Paare.

	Normales EEG			Grenzbefund		
	Männer	Frauen	Summe	Männer	Frauen	Summe
Bis 1 Jahr	6	6	12	2	3	5
Bis 3 Jahre	2	3	5	6	3	9
Bis 5 Jahre	1	4	5	2	2	4
Über 5 Jahre	6	2	8	3	9	12
Summe	15	15	30	13	17	30

Wie auch bei den 18 Patientenpaaren aus Tabelle 4 bestehen zur Zeit der EEG-Ableitung keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden EEG-Gruppen (normal und Grenzbefund) hinsichtlich der Krankheitsdauer. Auch ein Geschlechtstfaktor ist nicht zu erkennen.

Nach der Formel von Brandt-Snedecor ergibt sich bei der statistischen Prüfung: $\chi^2 = 3,8470$: keine Signifikanz (drei Freiheitsgrade nach Zusammenfassung von je 2 Zeilen).

Nach Auswertung der Ergebnisse der Fragebogenaktion erhält man den jetzigen Gesundheitszustand der 30 Patientenpaare, was in der folgenden Tabelle (10) dargestellt ist.

Tabelle 10: Gesundheitszustand der 30 Paare bei der Nachuntersuchung.

	Normales EEG	Grenzbefund
Beschwerdefrei	5	1
Geringe Beschwerden	5	2
Deutliche Beschwerden	4	9
Schwere Behinderung	10	3
Bettläg.u.pflegebedürftig	1	7
V e r s t o r b e n	5	8
Summe	30	30

Bei der Prüfung über den χ^2 -Test ergibt sich: $p < 0.05$ bei $\chi^2 = 7,78$ (2 Freiheitsgrade nach Zusammenfassung von je zwei Zeilen).

Deutung:

Relativ günstige Verläufe finden sich häufiger in der Patientengruppe 1 (normales EEG), während ungünstigere Verläufe häufiger in der Gruppe 2 (Grenzbefund) zu beobachten sind.

Es sei ergänzend erwähnt, daß die Überlebenszeiten in den einzelnen EEG-Gruppen verschieden waren. Auch wir fanden, wie RIEGER et al., eine geringere Überlebenszeit bei abnormem, bzw. Grenzbefunds-EEG.

Bei den gesamten Patienten (48) der Gruppe 1 (normales EEG) waren 7 Patienten bei der Nachuntersuchung verstorben. Die Überlebenszeiten waren:

7,5 Jahre - 8,5 Jahre - 8,5 Jahre - 15 Jahre
17,5 Jahre - 19,5 Jahre - 35 Jahre .

Durchschnittliche Überlebenszeit: 16 Jahre (normales EEG)

In der Gruppe der Patienten mit einem EEG im Grenzbereich (30) waren bei der Nacherhebung 8 Patienten verstorben. Bei ihnen waren die Überlebenszeiten:

5,5 Jahre - 6 Jahre - 8 Jahre - 9 Jahre - 11,5 Jahre
13,5 Jahre - 19,5 Jahre - 23,5 Jahre .

Durchschnittliche Überlebenszeit: 12 Jahre (Grenzbefund)

In der Gruppe der Patienten mit pathologischem EEG (18) war 1 Patient bei der Nachuntersuchung verstorben, die Überlebenszeit (ab Krankheitsbeginn) war 7,5 Jahre.

Es soll nun geprüft werden, wie sich der Gesundheitszustand der Patienten gegenüber der Erstuntersuchung verändert hat, und zwar getrennt festgelegt für niedrige Krankheitsdauer (KHD) und hohe Erkrankungsdauer. Dazu wurde, um etwa gleich

große Gruppen zu erhalten, die Trennung zwischen niedriger und hoher Krankheitsdauer bei 3 Jahren vorgenommen.

Tabelle 11: Veränderung des Gesundheitszustandes der 30 Paare bei niedriger und hoher KHD.

	Normales EEG		Grenzbef.-EEG	
	Niedrige KHD	Hohe KHD	Niedrige KHD	Hohe KHD
Zustand verbessert	5	4	2	2
Z. gleichgeblieben	6	1	4	2
Z. verschlechtert	6	8	8	12
Summe	17	13	14	16

Der χ^2 -Test ergibt für die EEG-Gruppen keine Signifikanz ($\chi^2 = 3,0588$, 2 Freiheitsgrade), jedoch läßt sich die Tendenz erkennen ($p = 0,1$), daß Grenzbefunde sich ungünstiger entwickeln.

Tabelle 11 deutet an, daß die bisherige Krankheitsdauer für die weitere Prognose der MS eine Rolle spielt, und daß schwere Verläufe bei bereits langer Krankheitsdauer häufiger sind. Dies trifft jedoch auch auf die Gesamtpopulation zu, was aus Tabelle 12 zu ersehen ist.

Tabelle 12: Änderung des Gesundheitszustandes aller 96 Patienten in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer.

	Niedrige KHD	Hohe KHD	Summe
Zustand gebessert oder gleichgeblieben	32	17	49
Zustand verschlechtert	20	27	47
Summe	52	44	96

Die Prüfung über den χ^2 - Test ergibt $p < 0.05$ bei $\chi^2 = 5,001$ (1 Freiheitsgrad).

Die hier statistisch zu sichernde Beziehung zeigt, daß die Krankheitsdauer als möglicherweise intervenierender Faktor zu berücksichtigen ist. Ganz ähnliche Beziehungen ergeben sich für das Lebensalter:

Tabelle 12a: Gesamtpopulation, EEG und Lebensalter.

	Norm. EEG <35J. >35J.		Grenzbefund <35J. >35J.		Patholog. EEG <35J. >35J.	
A l t e r						
Gebessert	7	9	1	2	6	3
Gleichgeblieben	6	5	3	3	1	2
Verschlechtert	2	19	3	18	2	4
Summe	15	33	7	23	9	9

Nach Elimination der in ihrem Gesundheitszustand gleichgebliebenen Patienten ergibt sich:

Für die EEG-Gruppen: $p < 0.01$ bei $\chi^2 = 10,2201$
(2 Freiheitsgrade)

Für die Altersgruppen: (<35J., >35J.) läßt sich errechnen:
 $p < 0.001$ bei $\chi^2 = 11,0929$
(1 Freiheitsgrad).

Aus den bisherigen Tabellen ergibt sich, daß sowohl Lebensalter (bzw. Krankheitsdauer) als auch EEG-Befund von Bedeutung sind. Da hier möglicherweise Wechselwirkungen vorliegen und eine weitere Aufteilung zu Kontingenztafeln mit

sehr niedrigen Häufigkeiten führen müßte, hielten wir es für erforderlich, die Zusammenhänge durch eine weitere Methode zu präzisieren; der Schweregrad der Behinderung, der bisher kategorial betrachtet wurde, ist mit einer Punktskala quantitativ erfaßt worden und bietet so die Möglichkeit, eine Varianzanalyse, die die gesamten Faktoren getrennt berücksichtigt, methodisch in Erwägung zu ziehen.

Die zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung eingeführte Punktskala variiert von 2-5 Punkten bei Erstuntersuchung und 1-6 Punkten bei der Nachuntersuchung. Es wurde versucht, in einer zweifachen Varianzanalyse die Rolle des EEG-Befundes unabhängig vom Lebensalter zu eruieren, wobei die Werte der Punktskala als Meßwerte angesehen wurden. Dabei wurde von einer Neunfelder-Tafel mit den maximal möglichen sechs Wiederholungen ausgegangen, so daß aus dem Gesamt-Krankengut 54 Patienten nach folgenden Gesichtspunkten ausgewählt wurden:

Gruppe P: Alle Patienten mit pathologischem EEG, Einteilung in 3 gleich große Altersgruppen zu je 6 Patienten (Altersterzile).

Gruppe G: Patienten mit Grenzbefunds-EEG (G) und

Gruppe N: Patienten mit normalem EEG (N). Es wurden aus dem zur Verfügung stehenden Material jeweils die Patienten ausgewählt, die zu den Patienten der Gruppe P den geringsten Altersunterschied aufwiesen. Es konnte vollständige Homogenität der Altersgruppen erreicht werden.

Anschließend wurde, ausgehend von den "Meßwerten", sowohl für die Ausgangslage als auch für die Nachuntersuchung eine doppelte Varianzanalyse durchgeführt (3 Altersgruppen, 3 EEG-Gruppen). Bevor hierauf im einzelnen eingegangen wird, ist zur Frage der Berücksichtigung weiterer

Faktoren und zu den Testvoraussetzungen anzumerken:

Die Krankheitsdauer korreliert im Gesamtmaterial mit dem Lebensalter, so daß ihr als eigenständigem Faktor kein gewichtiger Wert zukommen dürfte (wurde unabhängig überprüft: $r = 0,45$, p für 94 Freiheitsgrade < 0.001).

Die Beobachtungszeit (= Differenz zwischen Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung) besitzt ebenfalls unabhängig von Lebensalter und EEG keinen Einfluß, da sie innerhalb der EEG-Gruppen im Hinblick auf den geplanten Paarvergleich konstant gehalten wurde.

Die "Meßwerte" zeigen keine erkennbare Abweichung von der Normalverteilung, prüft man in den Neunfelder-Tafeln die größte gegen die kleinste Varianz, wird F nicht signifikant. Es kann somit Varianzgleichheit angenommen werden.

Die folgende Tabellen (13 und 14) geben die Mittelwerte pro Zelle (jeweils 6 Patienten) wieder, wobei die oben dargestellte Punktskala zugrunde gelegt wurde. Niedrige Punktwerte bedeuten geringere Behinderung (in auf Seite 17 definiertem Sinne) als hohe. Die Mittelwerte wurden berechnet aus den varianzanalytisch verarbeiteten Daten.

Tabelle 13: Mittelwerte (Punkte) pro Zelle (6 Patienten) für die Erstuntersuchung (Ausgangslage).

	jung	mittel	alt	Mittel pro Zeile
Gruppe P	2.5	3	3,3	2,9
Gruppe G	2.7	3	3.3	3
Gruppe N	2.7	2.7	3.2	2.8
Mittel pro Spalte	2.6	2.9	3.3	

Tabelle 14: Mittelwerte pro Zelle für die Nachunter-
suchung.

	jung	mittel	alt	Mittel pro Zeile
Gruppe P	1.3	4.2	3.3	2.9
Gruppe G	3.3	3.3	4.7	3.8
Gruppe N	2	2.3	3.5	2.6
Mittel pro Spalte	2.2	3.3	3.8	

Im folgenden seien der Vollständigkeit halber die Tabellen
der Varianzanalyse für die Erst- und Nachuntersuchung wie-
dergegeben.

Tabelle 13: Tabelle der Varianzanalyse (Erst-Untersuchung)

Quelle der Variation	Σ der Abweichquadrate	Freiheitsgrade	Mittlere Abweichquadr.	F	P
Zwischen Zeilen (EEG)	0.2593	2	0.1297	0.343	
Zwischen Spalten (Alter)	4.0370	2	2.0185	5.343	$p < 1\%$
Wechselwirkung EEG X Alter	0.4074	4	0.1019	0.270	
Rest	17.0000	45	0.3778		
G e s a m t	21.7037	53			

Die Faktoren EEG und Alter werden als feste Effekte betrachtet !

Tabelle 14: Tabelle der Varianzanalyse (Nach-Untersuchung)

Quelle der Variation	Σ der Abweichquadrate	Freiheitsgrade	Mittlere Abweichquadr.	F.	P
Zwischen Zeilen (EEG)	13.00	2	6.50	3.469	$p < 5\%$
Zwischen Spalten (Alter)	24.11	2	12.055	6.433	$p < 1\%$
Wechselwirkung EEG X Alter	15.89	4	3.9725	2.120	$p < 10\%$
Rest	84.33	45	1.874		
G e s a m t	137.33	53			

Ergebnisse der Varianzanalysen

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Ausgangslage) ist ein Einfluß des Alters, nicht aber des EEG-Befundes erkennbar. Keine Wechselwirkungen.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung findet man einen signifikanten Einfluß des EEG-Befundes (5 % - Niveau) sowie der Altersgruppen (1 % - Niveau). Keine signifikante Wechselwirkung.

Unabhängig vom Lebensalter ist die Verschlechterungstendenz in der Gruppe der Grenzbefunde am deutlichsten, dann folgt das pathologische EEG, am günstigsten scheint der Verlauf in der Gruppe des normalen EEG zu sein. Da diese Aussagen sich nur auf einen Teil des Gesamtmaterials, das altersmäßig streng homogenisierbar war, beziehen, sind sie noch durch Vergleiche am Gesamtmaterial zu überprüfen.

Aufgrund der Ergebnisse, die bei der Prüfung in Mehrfelder-Kontingenztafeln und biquantitativer Auswertung der Punktskalen gewonnen wurden, läßt sich zusammenfassend feststellen:

Will man bei Multipler Sklerose prognostische Aussagen versuchen, so ist neben klinischem Befund, Lebensalter, Dauer des Bestehens der Erkrankung auch der EEG-Befund als weiterer Faktor zu beachten. Dagegen scheint das Geschlecht keine Rolle zu spielen. Geht man, wie wir es getan haben, in einer Querschnittsuntersuchung von homogenen Altersgruppen aus, so findet man zunächst keine Beziehung zwischen EEG-Befund und Schwere der krankheitsbedingten Behinderung - soweit diese durch eine einfache Punktskala adäquat erfaßt werden kann. Wohl aber manifestiert sich bei der Querschnittsuntersuchung ("Erstuntersuchung") die Rolle des Lebensalters und der damit eng verbundenen Krankheitsdauer. Im weiteren Verlauf, der

durch eine Formularumfrage erfaßt wurde, spielen neben den genannten Faktoren des Lebensalters und der Krankheitsdauer offenbar zusätzlich EEG-Befunde eine Rolle:

Patientengruppen mit normalem EEG, die hinsichtlich Krankheitsdauer, Lebensalter und Schwere der Erkrankung initial keine Unterschiede gegenüber Patienten mit Grenzbefunden und pathologischem EEG aufwiesen, zeigten im Durchschnitt eine günstigere Entwicklung.

Umgekehrt zeigten Patienten mit langer Krankheitsdauer und relativ hohem Lebensalter eine deutliche Tendenz zu weiterer Verschlechterung. Eine ähnliche ungünstige Entwicklung zeigt sich trotz Berücksichtigung des Alterseinflusses bei Patienten, die initial ein als "Grenzbefund" klassifiziertes EEG aufwiesen, während bei eindeutig pathologischem EEG die Besserungsrate - insbesondere bei jüngeren Patienten - günstiger liegt.

V. DISKUSSION

1). Zum Material

Die Anzahl der für die vorliegende Fragestellung verwendeten Patientenpaare (48) kann im Vergleich zu anderen Arbeiten als ausreichend angesehen werden. RIEGER et al. hatten für ihre Untersuchung 42 Paarlinge zur Verfügung. Andere Autoren haben zwar teils höhere Fallzahlen (siehe Tab. 1, Seite 5), arbeiteten jedoch nicht mit direktem Paarvergleich. Eine andere Frage ist, ob eine weitere Homogenisierung der verglichenen Gruppen, etwa nach Krankheitsdauer, Symptomatik, Geschlecht u.ä. zu schärferen Aussagen hätte führen können. Derartige Studien wären sicher aufschlußreich, sind jedoch am beschränkten Material einer einzigen Klinik nicht durchführbar und würden den ursprünglich gesteckten Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschreiten.

2). Zur Methode

Die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Einteilung der EEG-Befunde in die drei Gruppen: Abnorm - Grenzbefund - Normal erfolgte nach strengen Kriterien, wobei die Einführung der Gruppe der "Grenzbefunde" gerechtfertigt erschien, da sich eine einfache Aufteilung der Befunde in "normal" und "pathologisch" als zu grob erwies. Alle verwendeten EEG-Kurven der Jahre 1954 - 1968 wurden zudem vom gleichen Untersucher ausgewertet, wodurch gegebenenfalls eine unterschiedliche Bewertung einer Vielzahl früherer Auswerter eliminiert werden konnte.

Die von uns gefundene Zahl von 18 % abnormer EEG-Befunde bei Multipler Sklerose liegt im Vergleich mit dem übrigen Schrifttum (vergleiche Tab. 1, Seite 5) an der unteren Grenze, was für die Strenge unserer Kriterien spricht. Sicherlich gehen manche der von uns zur Gruppe der Grenzbefunde gezählten EEG-Kurven bei anderen Autoren in die Gruppe der eindeutig pathologischen EEG-Befunde ein.

Auch hier gilt - analog den oben erwähnten weiteren Unterteilungsmöglichkeiten nach klinischen Symptomen - daß die spezielle Form der im pathologischen EEG beobachteten Anomalien nicht berücksichtigt werden konnte, da ansonsten zu kleine Gruppen entstanden wären; allerdings war auch von einer weiteren Gruppenbildung in Abhängigkeit von verschiedenen abnormen EEG-Mustern keine grundsätzliche Änderung unserer Ergebnisse zu erwarten, da z.B. Beziehungen zwischen lokalisatorischen Parametern des EEG und klinischem Bild kaum bestehen (RIEGER et al.).

Die durch die hier vorgenommene retrospektive Analyse zu erwartenden Nachteile versuchten wir durch katamnestische Erhebung auszugleichen. Dazu schien uns bei der zu erwartenden relativ geringen Patientenzahl der direkte Paarvergleich mit homogenen Gruppen die besten Ergebnisse zu liefern.

Der zu erwartende Informationsverlust bei der Durchführung

der Fragebogenaktion hielt sich erfreulich niedrig. Bei einer Untersuchung, die sich auf ein Patientengut der Jahre 1954 - 1968 erstreckt, mußte von vornherein mit einer großen Anzahl unbrauchbarer Fragebogen (Umzug, Nichtbeantwortung usw.) gerechnet werden. Deswegen wurde auch die Gruppe der Grenzbefunde, deren Anzahl wegen unserer strengen Bewertungsmaßstäbe größer als die der pathologischen EEG-Befunde war, mit in die Untersuchung einbezogen, wodurch sich die Zahl der verwendeten Paarlänge auf 48 erhöhen ließ.

Die von LENS und Mc ALPINE et al. vorgeschlagene Einteilung in fünf Gruppen bei besonderer Berücksichtigung der motorischen Beeinträchtigung und der vitalen Funktionen erschien uns als am besten geeignet, zur Frage der Langzeitprognose der Multiplen Sklerose in Abhängigkeit vom EEG-Befund verwertbare Ergebnisse zu liefern. Auch konnte hiermit ein guter Vergleich zwischen Erst- und Nachuntersuchung vorgenommen werden.

3). Zu den Ergebnissen

Bei unserer Einteilung der EEG-Befunde fanden sich:

18 % abnormen EEG-Befunde

32 % Grenzbefunde

50 % normale EEG-Befunde

Wie RIEGER et al. und RUTHNER erhielten wir mit 18 % einen geringen Prozentsatz abnormer EEG-Befunde bei Multipler Sklerose. Zählt man jedoch die Grenzbefunde zu den pathologischen Befunden hinzu, ergibt sich mit 50 % eine Zahl, wie sie auch von den übrigen Autoren im Durchschnitt gefunden wurde.

Im Gegensatz zu JASPERS und im Einklang mit RIEGER et al. sowie RUTHNER erhielten wir keine signifikanten Geschlechtsunterschiede im Gesamtmaterial. Lediglich in der Gruppe der

Grenzbefunde waren die Frauen mit 67 % im Gesamtmaterial etwas stärker als die Männer vertreten, bei den im Paarvergleich verwendeten Patienten war der Unterschied jedoch geringer (56 % Frauen, 44 % Männer). Somit brauchte bei den folgenden Prüfungen der Geschlechtsunterschied nicht beachtet zu werden.

Bei der Erstuntersuchung läßt sich keine Beziehung des EEG-Befundes zur Schwere der Erkrankung feststellen. Die Erkrankungsdauer spielt ebenfalls bei Erstuntersuchung keine Rolle und korreliert mit dem Lebensalter so hoch, daß sie nicht als eigenständiger Faktor untersucht werden mußte. Auch bei RUTHNER fand sich keine Beziehung zwischen Erkrankungsdauer und abnormem EEG.

Für den weiteren Verlauf ist die Rolle des Lebensalters bzw. der damit eng verknüpften Krankheitsdauer allerdings bedeutsam. So findet sich bei der Nachuntersuchung ein signifikanter Einfluß des EEG-Befundes sowie der Krankheitsdauer auf die Prognose der Multiplen Sklerose. Jedoch bedeutet ein pathologisches EEG bei einem jungen Patienten (unter 35 Jahren) mit niedriger Krankheitsdauer keine schlechtere Prognose, als sie allgemein für die MS gilt. Demgegenüber ist das Auftreten eines Grenzbefundes bei höherem Lebensalter und damit verbundener längerer Krankheitsdauer als ungünstig anzusehen. Patienten mit normalem EEG, die hinsichtlich Krankheitsdauer, Lebensalter und Schwere der Erkrankung initial keine Unterschiede gegenüber Patienten mit Grenzbefunds-EEG und pathologischem EEG aufweisen, zeigten im Durchschnitt eine günstigere Entwicklung.

Pathologische EEG-Veränderungen können sich als Ausdruck einer akuten Funktionsstörung rasch zurückbilden; Grenzbefunde, wie sie hier beobachtet wurden, zeigen jedoch eine geringere oder gar keine Normalisierungstendenz und können eher als Ausdruck einer dauerhaften, wenn auch diskreten, allgemeinen zerebralen Funktionsstörung gelten.

Im ganzen stellt sich das Prognose-Problem bei der Multiplen Sklerose als ein komplexes Geschehen dar, bei dem neben Lebensalter, Krankheitsdauer, klinischer Symptomatik (FIRNHABER) auch das Elektroenzephalogramm interveniert. Allerdings kann das EEG nicht als alleiniger oder prognostisch entscheidender Faktor angesehen werden, wie sich dies aus den wenigen, zu dieser Frage vorliegenden Untersuchungen zu ergeben schien (RIEGER et al., BAERTSCHI-ROCHAIX, BUCHS); die ebenfalls bedeutsame Rolle von Alter und Krankheitsdauer wurde dort nicht ausreichend berücksichtigt. Nur die Kombination der genannten Elemente im Sinne von "Risikofaktoren" dürfte eine etwas genauere Prognostik zulassen, als dies ohne ihre Beachtung der Fall ist.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Anhand von Fragebogen wurden die Krankheitsverläufe von 48 Patientenpaaren (96 Patienten), die an Multipler Sklerose erkrankt sind, untersucht. Es handelte sich um 18 Patienten mit pathologischem EEG (18 %), 30 mit einem Grenzbefunds-EEG (32 %) und 48 mit einem normalen EEG (50 %). Die gebildeten Gruppen waren in sich homogen.
2. Im Gesamtmaterial findet sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied: 56 % der für die Untersuchungen herangezogenen Patienten waren Frauen, 44 % Männer.
3. Bei der Erstuntersuchung läßt sich keine Beziehung des EEG-Befundes zur Schwere der Erkrankung feststellen. Die Erkrankungsdauer korreliert mit dem Lebensalter. Auch findet sich kein Einfluß der Krankheitsdauer oder des Geschlechts auf den EEG-Befund.
4. Das EEG alleine erlaubt keine Aussage über den möglichen Krankheitsverlauf bei der MS. Will man prognostische Hinweise erhalten, muß das Lebensalter bzw. die Krankheitsdauer mit berücksichtigt werden.
5. Patienten mit pathologischem EEG haben keine schlechtere Prognose als vergleichbare Kranke mit normalem EEG.
6. Patienten, bei denen gleichzeitig hohes Lebensalter, längere Krankheitsdauer und ein EEG im "Grenzbereich" vorliegen, haben eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit normalem EEG.
7. Das Prognose-Problem der Multiplen Sklerose ist ein komplexes Geschehen, bei dem neben Lebensalter, Krankheitsdauer und klinischer Symptomatik auch das EEG im oben erwähnten Sinne interveniert.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ALEXANDER, L., A.W. BERKELEY, A.M. ALEXANDER: Prognosis and treatment of multiple sklerosis - quantitative nosometric study. J. Amer. med. Ass. (Chicago) 166, (1958) 1943-1949.
- 2 ANGELERI, F., F. MIRONI: L'elettroencephalogramma della sclerosi a placche. Riv. Neurobiol. Suppl. 5 (1959) 999-1012.
- 3 ASHWORTH, B., V. EMERY: Cerebral dysrhythmia in disseminated sclerosis. Brain 86 (1963) 173-88.
- 4 BAERTSCHI-ROCHAIX, W., BUCHS: Hirnelektrische Befunde bei Multipler Sklerose. Ref. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 161 (1961) 160.
- 5 BERGER, H.: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 94 (1931) 16.
- 6 CHRISTIAN, W.: Klinische Elektroenzephalographie. Lehrbuch und Atlas. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968).
- 7 DAHL, S.: Über das Auftreten der multiplen Sklerose (MS, Sclerosis disseminata) in verschiedenen Altersstufen. Z. Alternsf. Bd. 24/4 (Dresden 1971) 333-342.
- 8 DEAN, G.: The multiple sclerosis problem. Scient. Am. 223 (1970) 40-46.
- 9 FIRNHABER, W.: Klinische und sozialmedizinische Aspekte bei der multiplen Sklerose. Nervenarzt 44 (1973) 117-127.
- 10 FREEMAN, W., R. COHN: Electroencephalographic and pneumoencephalographic Studies of Multiple Sclerosis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 53 (1945) 246-247.

- 11 FUGLSANG-FREDERIKSEN, V., P. THYGESEN: The electroencephalogram in multiple sclerosis. Analysis of a series submitted to continuous examinations and discussion. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 66 (1951) 504-17.
- 12 FUNKHOUSER, J., B. NAGLER: The electroencephalogram in multiple sclerosis. Dis. nerv. Syst. 20 (1959) 41-44.
- 13 GIBBS, F., D. BECKA: Reappraisal of the electroencephalogram in multiple sclerosis. Dis. nerv. Syst. 29 (1968) 589-92.
- 14 GLATZEL, J., E. LUNGERSHAUSEN: Klinisch-statistische Verlaufsuntersuchungen bei der Encephalomyelitis disseminata. Arch. Psych. u. Z. ges. Neurol. 211 (1968) 109-117.
- 15 HOEFER, P., S. GUTTMAN: The electroencephalogram in multiple sclerosis. Trans. Amer. Neurol. Ass. 70 (1944) 70-73.
- 16 IGERT, C., G. LAIRY: Interet pronostique de l'EEG au Cours de L'evolution des schizophrenes. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 14 (1962) 183-190.
- 17 JASPER, H., R. BICKFORD, O. MAGNUS: The electroencephalogram in multiple sclerosis. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 28 (1950) 421-27.
- 18 KUGLER, J.: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963).
- 19 KURTZKE, J.: A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. Neurology 5 (1955) 580-3.
- 20 KURTZKE, J.: Prognosis in multiple sclerosis. Lancet 1 (London 1969) no. 7604, 1040.

- 21 KURTZKE, J., T. AUTH, G. BEEBE, L. KURLAND, B. NAGLER, M. NEFZGER: Survival in multiple sclerosis. Trans. Amer. Neurol. Ass. 94 (1969) 134-39.
- 22 KURTZKE, J., et al.: Studies on the natural history of multiple sclerosis. Long-term survival in young men. Arch. Neurol. 22 (Chicago 1970) 215-25.
- 23 KURTZKE, J., L. KURLAND, I. GOLDBERG: Mortality and migration in multiple sclerosis. Neurology 21 (1971) 1186-97.
- 24 KURTZKE, J.: Multiple sclerosis death rates from underlying cause and total death. Acta Neurol. Scand. 48 (1972) 148-62.
- 25 LEIBOWITZ, U., M. ALTER: Clinical factors determining prognosis in multiple sclerosis. Neurology 18 (1968) 286-7.
- 26 LEIBOWITZ, U., M. ALTER: Clinical factors associated with increased disability in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. 46 (1970) 53-70.
- 27 LENS, F.: Données électroencéphalographiques dans la sclérose en plaques. Etude d'une grande série de malades en observation prolongée. Acta Neurol. Psychiat. Belg. 63 (1963) 425-36.
- 28 Mc ALPINE, D., C.E. LUMSDEN, E.D. ACHESON: Multiple sclerosis. A reappraisal. Livingstone LTD, Edinburgh & London 1965,
- 29 MEIER-EWERT, E.: Das Elektroenzephalogramm bei multipler Sklerose. Inaug.-Diss., Tübingen 1963.
- 30 MÜLLER, H.: Die Prognose der Multiplen Sklerose. Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1800-8.
- 31 NAMEROW, N., L. THOMPSON: Plaques, symptoms and the remitting course of multiple sclerosis. Neurology 19 (1969) 765-74.

- 32 POECK, K., P. MARKUS: Gibt es eine gutartige Verlaufsform der Multiplen Sklerose? Münch. med. Wschr. 105 (1964) 2190-97.
- 33 POECK, K.: Lebenserwartung der Multiplen Sklerose. Lebensversicherungsmedizin 21 (Karlsruhe 1969) 82-84.
- 34 RIEGER, H., J. KUGLER, H. ANGSTWURM: Abnorme EEG-Befunde bei multipler Sklerose. Z. EEG-EMG 1 (1970), Heft 3, 141-49.
- 35 RUTHNER, R.: Das EEG bei der Multiplen Sklerose. Inaug.-Diss., München 1971.
- 36 SCHALTENBRAND, G.: Multiple Sklerose. Mat. Med. Nordmark 24/3-4 (1972).
- 37 SCHEID, W.: Lehrbuch der Neurologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966).
- 38 SCHRADER, A.: Multiple Sklerose, in: Handbuch der Inneren Medizin, Springer Verlag Berlin (1953), Bd. V/II, 649.
- 39 SPUNDA, C.: Ergebnisse von EEG-Untersuchungen bei 189 Fällen von multipler Sklerose. Wien. Z. Nervenheilk. 20 (1963) 232-41.
- 40 STRAUSS, H., M. OSTOW, L. GREENSTEIN: Diagnostic Electroencephalography. Grune & Stratton, New York (1952) 86-87.
- 41 WENDLAND, L., E. D. FISHER, L. B. MANN: Electroencephalographic characteristics in various types of multiple sclerosis. Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 25 (1960) 161-64.
- 42 WÜTHRICH, R., F. KÄPPELI: Diagnose und diagnostische Irrtümer bei der multiplen Sklerose. Schweiz. med. Wschr. 99/2 (1969) 1460-64.

- 43 WEINBERGER, J.: Multiple-Sklerose-Vorkommen und Geschlecht. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 97 (1966) 304-17.

- 44 ZEIFERT, M.: The electroencephalogram of Multiple Sclerosis. Review of the literature and analysis of thirty-four cases. Arch. Neurol. Psychiat. 60 (Chicago 1948) 376-87.

Herrn Prof. Dr. med. H. Rieger danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die immer freundliche Beratung und Führung, insbesondere bei den statistischen Problemen.

L e b e n s l a u f

Am 22.11.1945 wurde ich als Sohn des Amtmannes Arnold Schwarz und seiner Frau Elisabeth, geb. Grau in Kusel geboren. Hier besuchte ich vier Jahre die Volksschule und von 1956 bis 1966 den Neusprachlichen Zweig des Naturwissenschaftlich- Neusprachlichen Gymnasiums. Am 4. März 1966 Ablegung der Reifeprüfung. Anschließend leistete ich acht Monate Wehrdienst (vorzeitige Entlassung wegen Meniskus-Operation).

Im Wintersemester 1966/67 nahm ich das Medizin-Studium an der Johannes Gutenberg Universität Mainz auf und legte am 12.2.1974 vor dem Prüfungsausschuß in Mainz die Ärztliche Prüfung ab.

Seit dem 1.3.1974 bis zum heutigen Tag bin ich beschäftigt im Krankenhaus St. Franziskastift in Bad Kreuznach, und zwar bis zum 28.2.1975 als Medizinalassistent, und nach Erteilung der Approbation am 28.2.1975 als Assistenzarzt.

Seit 21.12.1972 bin ich verheiratet mit der Lehrerin Monika Görner aus Bad Kreuznach und habe eine Tochter.

Wohnung: 655 Bad Kreuznach, Richard-Wagner-Straße 117.

